

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 07-126163

(43)Date of publication of application : 16.05.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/415  
A61K 31/415  
A61K 9/22  
A61K 47/32  
A61K 47/38

(21)Application number : 05-253091

(71)Applicant : THERATECH INC

(22)Date of filing : 08.10.1993

(72)Inventor : RAMESH N ACHIYAAIIA

**(54) CONTROLLED RELEASE PILOCARPINE DELIVERY SYSTEM****(57)Abstract:**

**PURPOSE:** To effectively mitigate the symptoms of xerostomia, xerophthalmia and ocular hypertension without accompanying side actions by administering pilocarpine in a state to keep the pilocarpine concentration in serum at a specific level.

**CONSTITUTION:** Pilocarpine or its salt is administered at a rate to keep the pilocarpine concentration in the serum of the patient to about 5-40 ng/mL for  $\geq 6$  hr and preferably about 5-25 ng/mL for 8-12 hr. The secretion of saliva is stimulated, the body fluid is supplied to the conjunctiva and cornea and the ocular tension is decreased by keeping the serum concentration at a constant level without giving undesirable effects on the cardiovascular system or causing perspiration, erubescence and gastric cramp. The controlled release pilocarpine preparation contains a homogeneous mixture of pilocarpine and calcium polycarbophil at a rate of 5-30 mg per unit dose. The ratio of calcium polycarbophil to pilocarpine is (10-20):1.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-126163

(43) 公開日 平成7年(1995)3月16日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A 6 1 K 31/415	識別記号 A B L A C K	片内整理番号 9454-4C	P I	技術表示箇所
9/22	E			
47/32	B			
	C			

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平5-253091	(71) 出願人	584153188 セラテック、インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ユタ 84108, ソルト レイクシティ, ワカラ ウェイ 417
(22) 出願日	平成5年(1993)10月8日	(72) 発明者	ラメシュ エス, アチャーイーア アメリカ合衆国, 60045 イリノイ州, レ イク フォレスト, サリー レーン 312
		(74) 代理人	弁理士 山本 秀策

(54) 【発明の名称】 制御放出性ピロカルピン送達システム

(57) 【要約】

【構成】 治療有効量のピロカルピン又はその医薬上許容される塩を、患者のピロカルピン血清濃度を少なくとも8時間、約5〜約40ng/mlに維持する量で患者に投与することからなる口内乾燥症、眼球乾燥症、又は高眼内圧に罹患した患者の治療方法。ピロカルピン及びカルシウムポリカルボフィルの均一混合物を含有し、単位投与形態中に約5〜約30ngのピロカルピンを含有し、カルシウムポリカルボフィルのピロカルピンに対する比が約10:1〜約20:1である制御放出性製剤。

【効果】 ピロカルピン血清濃度を約5〜約40ng/mlに維持することにより、副作用を伴うことなく、口内乾燥症、眼球乾燥症、又は高眼内圧の症状を効果的に軽減する。本発明の製剤は、上記のピロカルピン血清濃度が約8時間又はそれ以上持続する速度でピロカルピンを放出することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 治療有効量のピロカルピン又はその塩基上許容される塩を、口内乾燥症、眼球乾燥症、又は両眼内圧に罹患した患者に、当該患者のピロカルピン血清濃度を少なくとも6時間、約5〜約40 ng/mlに維持する量で投与することからなる口内乾燥症、眼球乾燥症、又は高眼内圧に罹患した患者の治療方法。

【請求項2】 患者が放射線療法を受ける者であり、放射線療法を開始する前に予防有効量のピロカルピンを投与する請求項1記載の方法。

【請求項3】 患者が化学療法を受ける者であり、化学療法を開始する前に予防有効量のピロカルピンを投与する請求項1記載の方法。

【請求項4】 口内乾燥症又は眼球乾燥症が化学的に誘発される口内乾燥症又は眼球乾燥症である請求項1記載の方法。

【請求項5】 口内乾燥症又は眼球乾燥症が年齢に関連する口内乾燥症又は眼球乾燥症である請求項1記載の方法。

【請求項6】 口内乾燥症又は眼球乾燥症が季節的に誘発される口内乾燥症又は眼球乾燥症である請求項1記載の方法。

【請求項7】 ピロカルピン及びカルシウムポリカルボキシル(calcium polycarboxylate)の均一混合物を含有し、単位投与形態中に約5〜約30 mgのピロカルピンを含有し、カルシウムポリカルボキシルのピロカルピンに対する比が約10:1〜約20:1である単位投与形態の製剤。

【請求項8】 単位投与形態中にカルボマーポリマー(carbomer polymer)を約0.1〜約30重量%含有する請求項7記載の製剤。

【請求項9】 単位投与形態中にヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はそれらの混合物を約0.1〜約30重量%含有する請求項7記載の製剤。

【請求項10】 単位投与形態中にカルボマーポリマー(carbomer polymer)を約0.1〜約30重量%含有する請求項9記載の製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は一般に「ドライマウス症候群」として知られる口内乾燥症、及び眼球乾燥症（結膜及び角膜の乾燥）に全般的に關する。より詳細には、本発明は患者の口内乾燥症又は眼球乾燥症の症状を軽減する方法に關する。また本発明は高眼内圧を軽減する方法に關する。

## 【0002】

【従来技術】 通常、ヒトは1日に、0.5〜1リットルの唾液を分泌する。個人差は大きいが平均して唾液の65%が顎下腺から、23%が顎下腺から、8%が小唾液腺

ら、4%が舌下腺から分泌される。口内乾燥症は唾液腺が十分な量の唾液を分泌しない状態である。これは不快感をひきおこし、場合によっては非常に重くなることもある。唾液が分泌されない口内はひびひりし、喉や舌に急激な変化が起こることがある。急速に歯の齦齦が起り、舌が平滑になったり、ひび割れたり、感染しやすくなることがある。またしばしば味覚がなくなり、唾液には重要な消化酵素が含まれているのでしばしば消化についての問題を引き起こす。夜間に口内乾燥が続くと睡眠が妨げられ、頻繁に（1時間ごと）目をさますようになる。さらに口内乾燥症の結果、歯周病及び齦歯が増加し、歯を失うこともある。

【0003】口は体の中で最も外環境にさらされる領域の一つである。通常、粘膜は鼻、口及び喉において連続的な保護層を形成する。口内乾燥症の患者は、口内の体液が減少するだけでなく、粘膜と接触している体液を保持し、刺激や感染に対する防御壁を形成するムコ蛋白及びムコ多糖の量が充分でなくなる。口内乾燥症の影響の始まりは気づかれず、その疾患を有するか否かの明確な境界はない。また個々の患者により症状、程度、期間が異なる。口内乾燥が最も共通してみられる症状である。味覚の変化が食物の選択及び認知に変化をきたす。味覚の変化の後、味覚が低下し、味覚が全くなくなることもある。

【0004】口腔部（舌、歯肉、口、喉など）の粘膜組織のただれ、潰瘍、裂傷、腫脹、出血、被膜、さらに舌のびらんなどがおこる可能性がある。唾液の減少により不完全消化、食物の蓄積、歯垢、歯内出血、義歯プロパシ部の痛み、顔面の口臭が生じる。また種々の口腔組織の腫瘍や発癌固結をきたす可能性がある。唇が乾燥したりひび割れたりすることもある。顔面発赤率が劇的に増加するかもしれない。

【0005】このような状態の患者は本国内で数百万人いると推定される。しかし口内乾燥症患者の数はつかめていない。というのは、最近までのこの問題の蔓延又は深刻さはほとんど知られていなかったからである。50才以上の人口の約10%及び65才以上の人口の約25%が口内乾燥症患者と推定される。患者の大多数は女性である。

【0006】口内乾燥症のいくつかの直接的な単一の原因は、シェーグレン症候群のような自己免疫疾患、放射線治療、栄養失調、ホルモン平衡失調、関節炎及び変性である。頭又は首の部分に1週間当たり1000ラドほどの少ない放射線治療がなされても、6週間後には85%の患者が口内乾燥症になり、3ヶ月後には95%が口内乾燥症になる。放射線口内乾燥症はすぐに始まり、1週間後には唾液分泌量が50%を超えて減少し、6週間治療後は75%を超えて減少する。口内乾燥症は進行性、持続性及び回復不能性で、照射3年後には唾液分泌が95%を超えて減少する。大唾液腺の一部のみが腫

3

放射線の通路にかかる患部は、照射されていない部分が増殖し、損なわれた腔房を部分的に補う。□内乾燥症の最も重篤なケースは、頭及び首の部外科手術後の放射線療法、及び歯痛、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチのような自己免疫疾患により起こる。例えば、P.C. Fox et al., J. Am. Dental Assoc., 119:519-525 (1985)参照。

【0007】放射線療法における唾液分泌減少は、癌であるという「悪いニュース」、あるいは吐気、頭痛、嚥下困難などの数々の化学及び放射線療法の副作用で既に損ねられている患者の生活の質に重大な影響を及ぼす。前記のように、唾液は口の硬、軟組織の保持のためあるいは味覚、嚥下、発語などの□内の機能を正常に行うために重要である。

【0008】第二に、□内乾燥症は強力な抗高血圧薬、抗うつ薬、鎮痛薬、利尿薬、前庭神経、抗精神薬、食欲抑制薬、パーキンソン病治療薬を含む400を超える薬物の投与による副作用である。放射線療法及び化学療法により引き起こされた唾液腺機能不全に加えて、癌腫及び唾液腺分泌の低下を特徴とする他の多くの種類の慢性炎症及び他の免疫疾患が知られている（例えばシェーグレン症候群）。これは結果として慢性角結膜炎（KCS）及び□内乾燥症となる慢性症状である。

【0009】シェーグレン症候群の治療は、症状の緩和及び慢性の□内乾燥症及び眼球乾燥症（結膜及び角膜の乾燥）の病所的な損傷影響を限定することを目的とする。眼球の乾燥は人工涙液の使用に反応する。人工涙液は30分毎に適用しなければならないこともある。除炎症薬製剤が文献に報告されているが観察された成功しか収めていない。ソフトコンタクトレンズが角膜を保護するために推奨されているが、感染症の危険が増加する。癌腫の発症を防ぐために夜間サランラップでおおったり、あるいは加湿用ゴーグルをつけることが提案されている。シェーグレン症候群患者の□内乾燥症は治療が困難であるが、水あるいは人工唾液の頻密な摂取、チューイングガム、キャンディなどで一時的に緩和される。

【0010】□内乾燥症の症例は、わずかに乾燥を感じるくらいのものである。患者が咽頭、嚥下、消化、発語などに重大な問題を有するようになる重いものまで様々である。□を通過する呼吸もまた□内乾燥症を誘発することがある。また季節的に誘発される□内乾燥症もある。Balslev らの米国特許第 4,138,100号で述べられているように、□内乾燥症の他の原因には、生理的なもの（例えば、老化、閉経、術後、脱水症）や精神的なもの（神経症）がある。

【0011】最近まで□内乾燥症の治療には大きな欠点があった。例えば、軽い症状の□内乾燥症は、液体は、ハードキャンディ、咽喉トローチ（throat lozenges）を摂ることによっていくらか軽減されていた。一般に食物は唾液分泌を増加する。二次的な□内乾燥症の影響は、甘味

4

キャンディ、レモンドロップ、ペパーミントドロップ、チューイングガム等の甘味、酸味、あるいは旨味のある食物により広く軽減できるとが知られている。しかし□内乾燥症患者は酸味、塩味疾患にかかりやすいので、酸味のキャンディやトローチの摂取により糖分の摂取が増加することは喫害の問題となる。さらに液体あるいはキャンディは、より重篤な□内乾燥症の症例にはいてい効果がなく、軽い症例でも長時間持続する効果は得られない。

【0012】□内乾燥症に対する一般的な対策は合成唾液の使用である。市販の人工唾液が多様であり、それらはアルコール、亜硫酸、グリセリン、及びポリエチレングリコールの組合せを含有する。豚ムチン又はカルボキシメチルセルロース（CMC）を基剤とし、金必須電解質、緩衝液、及び任意に着色料及び/又は甘味料を含有する多くの市販商品がある。通常、電解質はカリウム、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、塩素、炭酸水素、燐酸、及びフッ素である。ムチンを基剤とするデンマールブランドの商品（Saliva-Orthana）及びオランダ製の試験用を除いて、ほとんどの人工唾液はCMCを基剤とし、Orex（登録商標）（Young Dental）、Xero-Lube（登録商標）（Scherer）、Mbi-Str（登録商標）（Kingswood Laboratories）、及びSalivart（登録商標）（Westport Pharmaceuticals）の商標で市販されている。Va-Oralube（First Texas Labs., ダラス）は、適切な電解質及びCMCに加えてソルビトールとフラクトースを含有する。Mbi-Str（登録商標）（Kingswood Co., トロント）は高濃度のナトリウムを含有しメント味である。Salube（Orphorm Co., オーストラリア）は小さな滴で市販されている。Saliment（Richmond Pharm. Co., オンタリオ）もCMCを基剤としメント味である。Xero-Lube（Scherer Labs., ダラス、テキサス州）、Artisial（Jouvenal, パリ、フランス）、及びGlandosane（Fresenius, Bad Homburg, 西ドイツ）は通常のスプレーで市販されている。またグリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、及びポリエチレンオキサイド類も合成唾液の基剤として使用できるとが知られている。しかしながら、多くの患者はこのような製剤が刺激性であったりあるいは味が悪かったり、また□内を濡らかるに十分な効果が比較的短時間しか続かないことを知るのである。

【0013】□内乾燥症の症状を軽減するためのいま一つの一般的な対策は、永続的又は着目可能な歯科装置を介して定着性又は制御性の合成唾液液を□に装着する方法である。□蓋の唾液液は繰り返し再充填する必要がある。へりに唾液液を有する着脱可能な上顎歯板は機能性が少ない。この装置には穴があり、そこから注射器で充填し、使用時に流出させ、毎食後に洗浄する。このり付いた着脱可能な装置には約3mlの合成唾液を入れるスペースがある。この装置は注文品なので高価で、厚さのために装着感が悪く、発語のじまになることがあ

50

り一日に数回洗浄し再充填しなければならぬ。J.A. Toljanic, Quintessence of Dental Technology, 1985年6月、355-358頁、及びThe Journal of Prosthetic Dentistry, 52巻、4号、540-544頁には、図を示して解説し、この問題に関する関連文献が挙げられている。口内乾燥症に関する有益な背景技術文献としてはP.C. Fox et al., (1985), J. Am. Dental Assoc., 110:519-525(1985)がある。また、副交感神経線維作用薬、すなわち唾液分泌を刺激する副交感神経系作用を模倣した薬物による実験もいくつか行われている。しかしながら、これらの薬物については重大な副作用とともに投与量の制御の問題が報告されている。これらの薬物は一般に絞刺又はカプセルの形態で投与される。唾液分泌を促進する薬物としては次のものが知られている。

- (a) ビロカルピン化合物(塩酸塩、硝酸塩、又はヤボランジ葉もしくはその抽出物)
- (b) ネオスチグミン及びその臭化物、臭化ジスチグミン(ウブレチド; Ubreldo)、臭化ピリドスチグミン(メスチノン; Mestinon)
- (c) ニコチン酸、ニコチン酸アミド(ニコピオン 500; Nicobion 500)、及びベンゾピロン(ベナロット; Vena lot)
- (d) カルバコール(ドリル; Doryl)、ヨウ化カリウム、及びアネオトルトリチオン(スルファレムS25; Sulf arlem S 25)

【0014】間接的に唾液分泌を促進する薬物としては次のものが知られている。アスコルビン酸(ビタミンC)、クエン酸、リンゴ酸、レモングリセリン燐糖(s mah)、及びバラフィンワックス

上記の情報には、Infeld, Acta Parodontologica, 13巻、4号、1083/111-10996-124頁(1984)、及びVrissink et al., Ned Tijdschrift Geneeskde, 129巻、43号、2054-2057(1985)にまとめられている。

【0015】以下の参考文献は口内乾燥症治療のための組成物及び方法に関する。Balsleyらの米国特許第4,438,100号は、ムチン及び酸化界面活性剤を含む粘性的人工唾液を開示する。Mikhanilの米国特許第4,209,505号は、ビロカルピン又はビロカルピン誘導体を含む口内乾燥を緩和するための口内洗剤を開示する。この文献には、口内乾燥症を軽減しようと種々のタイプの治療も使用した(成功はなかったが)ことも記されている。

【0016】Reanらの米国特許第4,151,270号は、唾液分泌を刺激するよう処方されたチューインガム組成物を開示する。このガムはフルクトース及び有機酸(アジピン酸、アスコルビン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、あるいは酒石酸など)を含む。米国特許第4,938,963号は、口内乾燥の症状を軽減するのに有効な量のエリオジクテオン液状組成物を患者に経口投与することからなる口内乾燥症の治療方法を開示する。エリオ

ジクテオン液状組成物はエリオジクテオン液状抽出物と甘味料を含む。

【0017】米国特許第4,917,674号は、口内を湿らす二枚のパッドを有する、口内乾燥症患者を治療するための医療用具を開示する。それぞれのパッドは、水を飽和状態にしみ込ませることができ、その水を口内に徐々に供給するためのスポンジ部分を少なくとも一つ有する。米国特許第4,906,455号は、アジピン酸、フマル酸、コハク酸、スベリン酸、セバシン酸、アゼライン酸及びビ

10 メリン酸からなる群より選択される食用品質の有機酸を含むガムを患者に少なくとも約20分間噛ませる口内乾燥症の治療方法を開示する。

【0018】米国特許第4,820,506号は、水に(a)食用品質の有機酸調味料を約2〜約3重量%、(b)糖、合成甘味料、及び還元された糖類酸化化合物からなる群より選択される口内衛生剤に緩和な食用品質の甘味料、及び(c)親水性リン酸カルシウム溶液を溶解させた水性溶液から実質的になる、ヒト唾液の分泌を促進する組成物を表示する。

20 【0019】経口的に摂取されるビロカルピンを用いる口内乾燥症の治療法が従来より知られている。ビロカルピンmgのカプセル又は錠剤を1日に3〜4回投与することにより唾液腺機能は顕著に改善されるが、多数の副作用も現れることが報告されている。しかしながら、この治療法は、ビロカルピンが非常に強力な副交感神経線維作用薬であることから、体内の多くの副交感神経作用部位に作用するという問題がある。このため、この薬物には多くの副作用がある可能性があり、また治療血中濃度と中毒血中濃度があり隔てていない。

30 【0020】またビロカルピンは眼球乾燥症(結膜及び角膜の乾燥)の治療に使用できることが知られている。さらにビロカルピンは高眼内圧(excessive intraocular pressure)を軽減するために使用されている。しかし残念ながら、眼球乾燥症及び高眼内圧の治療を必要とする患者にビロカルピンを投与することによるこれらの疾患の治療は、経口的に摂取されるビロカルピンを用いる口内乾燥症の治療と同様の問題が生ずる。したがって、有効でしかも発汗、満腹、嘔吐のような通常ビロカルピン治療に關する副作用が実質的にない方法で、ビロカルピンを患者に投与することによる眼球乾燥症及び高眼内圧の治療方法が必要となってきた。

【0021】

【発明の要旨】本発明は、口内乾燥症、眼球乾燥症、又は高眼内圧に罹患した患者の治療方法を提供する。この治療方法は、治療有効量のビロカルピン又はその医薬上許容される塩を、その患者のビロカルピン血清濃度を少なくとも6時間、約5〜約40ng/mlに維持する量で前記患者に投与することからなる。ビロカルピンをこの血清濃度に維持することにより、口内乾燥症、眼球乾燥症、及び高眼内圧の症状を効果的に軽減するといった

ピロカルピンの治療的に有益な結果が達成される。

【0022】本発明はまた、放射線療法を受ける患者の口内乾燥症を予防する方法を提供する。この方法は、予防有効量のピロカルピン又はその医薬上許容される塩を、放射線療法を開始する前に、その患者のピロカルピン血清濃度を少なくとも6時間、約5〜約40 ng/mlに維持する量で前記患者に投与することからなる。

【0023】さらに本発明は、化学療法を受ける患者の口内乾燥症を予防する方法を提供する。この方法は、予防有効量のピロカルピン又はその医薬上許容される塩を、化学療法を開始する前に、その患者のピロカルピン血清濃度を少なくとも6時間、約5〜約40 ng/mlに維持する量で前記患者に投与することからなる。

【0024】さらに本発明は、ピロカルピンの制御放出性製剤を提供する。この製剤は、血清濃度が約5〜約40 ng/mlで長時間、例えば約6時間又はそれ以上持続する速度でピロカルピンを放出することができる。この製剤は、ピロカルピン及びカルシウムポリカルボキシル(calcium polycarboxylate)の均一混合物を含有し、単位投与形態をとり、その中に約5〜約30 mgのピロカルピンを含有し、カルシウムポリカルボキシルのピロカルピンに対する比が約10:1〜約20:1である。本発明で使用するカルシウムポリカルボキシルとしては、米国薬局方に記載のもの、又は国際出願公開WO92/03124(もしくは特表第5-562894号公報)に記載のものが示される。例えば、ジビニルグリコールで架橋されたポリアクリル酸のカルシウム塩が挙げられる。

【0025】本発明は従来技術のピロカルピン錠剤と比較して幾つかの有利な点を有する。ピロカルピンは体内の多くの副交感神経作用部位に作用する非常に強力な副交感神経作用薬であるため、この薬物には多くの副作用がある可能性があり、また治療血中濃度と中毒血中濃度があまり離れていない。本明細書で説明する制御放出性送達は、血清濃度を良好にかつ短期間に制御することができる。このため口内乾燥症及び眼瞼乾燥症を管理するためのには良い治療効果を提供する。

【0026】またピロカルピンを標準的な経口錠剤、カプセル、又は錠剤で投与する場合、その強力な性質の一つにはその生物学的半減期が短いことにより、通常24時間中に5 mgを数回投与する。これは頻繁な投与を必要とする。大多數の口内乾燥症患者は、他にも重いストレスの多い生物学的状態にある年配の患者である。このような従来の経口送達システムにはより正確で規則に従った投薬を自分で行うことは非常に困難である。

【0027】好ましくは、約0.1〜約30重量%のカルボマーポリマー(carbomer polymer)及び、約0.1〜約30重量%のヒドロキシメチルセルロース及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースが単位投与量中に含まれる。カルボマーポリマーとはアリスクロース

で架橋されたポリアクリル酸である。本発明による持続性送達方法は、24時間又はそれ以上毎に1回又は2回の投与を必要とするだけであり、自覚あるいは施設に収容された環境にある患者集団に対してより正確で明視性のある投薬を行うためのより良好な送達を可能にする。

【0028】最も重要な点は、従来技術の経口投与による投与形態では初期血中濃度が非常に高くなることである。血中濃度の低下は多くの生物学的因子に依存し、通常、血中薬物濃度は次の服用量が送達される前に治療有効度未満に低下する。したがって、従来技術の経口投与率は、初めに高い血中濃度を示して好ましくない副作用を引き起こし、その後患者が希望の治療効果を得られず無効になる治療有効度より下の濃度になる。本発明の持続性投与形態は、その均一な送達速度ゆえに「山と谷」の影響を最小限にし、口内乾燥症及び眼瞼乾燥症あるいは眼内圧力のより良好な治療的管理を可能にする。

【0029】本発明の基本的側面は、ピロカルピン血清濃度を約5〜約40 ng/mlに維持することにより、上記のような望ましくない副作用を伴うことなく希望の治療効果が得られることを発見した点にある。好ましくは、血清濃度を約5〜約25 ng/mlに維持する。このような血清濃度は唾液分泌を刺激し、結膜及び角膜に体液を供給し、眼圧を緩和するのに充分である。同時にこのような血清濃度は心血管に悪影響を及ぼすことなく、発汗、潮紅、又は胃痙攣を起こすこともない。

【0030】希望の血清濃度を達成するための方法は限定されない。好ましくは制御された経口送達システムを採用するが、希望の血清濃度を長時間、例えば約6〜約24時間又はそれ以上、好ましくは少なくとも約8時間、より好ましくは少なくとも約10時間、最も好ましくは少なくとも約12時間持続するように修正してあれば他の送達手段も採用できる。好適な投与形態としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、及び経口錠剤又は懸濁液、パッカリ剤などの経口投与製剤、及び舌下投与製剤、皮下、筋内又は経腭内投与製剤、及び鼻噴霧と製剤が挙げられる。局所投与には、本発明の化合物をクリーム剤、軟膏剤又はローション剤の形態で使用する。

【0031】本明細書及び特許請求の範囲において血清ピロカルピン濃度という場合、特にことわりのない限り、代表的な患者を基準にして決定した平均濃度を意味する。明らかに、血漿濃度(静血濃度及び濃度) 肝臓病などについて薬物動態があるため、ピロカルピンの半減期は個体間で著しい差がある場合もある。したがって、ある人が本発明の投与形態を服用しても、希望の時間金にわたって目的とする血清濃度が得られないこともある。しかしこのような人も、従来の短期性ピロカルピン製剤を服用した人によって達成される濃度と比べてはるかに長時間、目的とする血清濃度が維持されるため本発明の利益を享受することができる。

【0032】さらに、特異的な人の場合、従来の即放出性ピロカルピン製剤が長時間の放出時間を反映した血漿プロファイルを示すことがある。このような人の場合、本発明の投与形態により目的とするピロカルピン血漿濃度を示す時間をさらに延長させ、その後の投与の必要回数を減らすことができる。

【0033】血漿中のピロカルピンの分析は、以下の一般的なHPLC分析法により行われる。血液サンプルを、適当な濃度の酵素不活性化剤NaFを含有するペーリン化チューブに集める。サンプルを標準的な臨床遠心分離機で約5〜10分間遠心分離して血漿を分離する。血漿を取り出し、さらに追加量のNaFを添加して酵素を不活性化する。分析の準備が整うまで血漿サンプルを冷凍しておく。

【0034】血漿サンプルを室温にもとす。サンプルを再び遠心分離して過剰のフッ化ナトリウムを除く。血漿サンプルの一定量を取り、既知量の内部標準—ピロシン(pilosine)を添加する。サンプルを一定量の塩化メチレンで抽出する。有機層を分離し、溶媒を緩慢な窒素気流下、40℃で蒸発乾固させる。既知量の1mM HClを添加し、サンプルをエーテルで抽出して他の有機物質を除去する。水層を真空中乾燥して残っているエーテルを除去する。こうして調製したサンプルを下記の条件下でHPLCにより分析した。

移動相: 55/30/15 7mMリン酸カリウム pH4.0/アセトニトリル/メタノールの混合物  
カラム: 150cm×4.6mm I.D. 5ミクロン Spherisorb ODS-1 含有  
検出: UV検出器 214nm  
流速: 1.2ml/分

【0035】上記の条件は、必要ならば、適当な分離を得るために最適化してもよい。ピロカルピンの血漿中濃度はピーク高の比(ピロカルピン/内部標準)を試験サンプルと標品で比較することにより求められる。製剤は単位投与形態にするのが便利であり、当該分野で既知のいかなる方法で調製してもよい。

【0036】好適な実施態様における送達システムは、

ピロカルピン及びカルシウムポリカルボフィルの均一混合物を含有し、単位投与形態中に約5〜約30mgのピロカルピンを含有し、カルシウムポリカルボフィルのピロカルピンに対する比が約10:1〜約20:1である単位投与形態である。本発明の制御放出性組成物は、カルシウムポリカルボフィルとピロカルピン又はその塩を他の賦形剤と共にもしくは賦形剤なしで、顆粒化、又は直接圧縮、直接押出、直接溶解および直接成形のような直接法により直接成型することができる。

【0037】徐放性マトリックスには、医薬投与形態で慣用の食用非毒性の成分を任意に添加してもよい。したがって、本発明の組成物は、約0.1〜約99重量%、好ましくは約1〜約95重量%の範囲内の量でまたはそれ以上の賦形剤を任意に含んでもよい。例えば、ラクトース、マンニトール、コーンスターチ、ポテスターチ、微結晶セルロース、カルボマーポリマー、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アカシア(アラビアゴム)、ゼラチン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの賦形剤、及び他の賦形剤、着色剤、帯電剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、着香剤、及び薬理学的に許容される担体などが挙げられる。任意に含んでもよい他の慣用成分としては、保存剤、安定化剤、可塑剤、補助溶媒、接着防止剤又はシリカ流動化剤又は滑沢剤(例えば、Sylold(商標)二酸化ケイ素)、及びFD&C(米国食品医薬品化粧品法)着色剤などである。

【0038】

【実施例】

30 実施例1—投与形態の調製  
薬剤の定置組成

以下は、3段階の強さのピロカルピン塩酸塩制御放出錠剤(15mg、20mg及び25mg)を調製するために使用した基本顆粒の定置組成である(USPは米国薬局方の、NFは米国国民医薬集の略称である)。

【0039】

【表1】

成分	% w/w	20kgパッケージ当たり
ピロカルビン塩酸塩, USP	4.630 <sup>(12)</sup>	0.926 kg
カルボマー 934F NF (Carbopol 934F)	4.630 <sup>(12)</sup>	0.926 kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース USP (Kethocel DM プレミアム CE グレード <sup>(13)</sup> )	0.280 <sup>(12)</sup>	1.056 kg
カルシウムポリカルボキシル, USP	80.400 <sup>(12)</sup>	16.082 kg
ステアリン酸マグネシウム, NF (乾燥顆粒に添加する)	1.000 <sup>(12)</sup>	0.2000 kg
アルコール, USP (精製水 USP 中に20% V/V) <sup>(14)</sup>	QS <sup>(12)</sup>	QS
	100.00%	20.000 kg

【0040】(1) 必要に応じて、製造工程における損失を補うためにラベル表示の5%まで超えて使用した。

(2) 不活性成分の量は表示量の90~100%に調整した。

(3) 顆粒化液のアルコール含有量は、使用する顆粒化・乾燥装置に合わせて0~20%V/Vに変更した。顆粒化液は顆粒化機を乾燥する間に除去された。

(4) アルコールの認可及び入手可能性により必要に応じて無水アルコール(USP)に置換した。

(5) ヒドロキシプロピルメチルセルロース(USP)の代わりに任意にヒドロキシプロピルセルロース(NF)を用いた。

#### 【0041】薬剤の定量組成

ピロカルビン塩酸塩制剤放出性15mg、20mg及び25mg錠剤は基本顆粒から下記に詳述するように製造した。

ピロカルビン塩酸塩制剤放出性15mg錠剤

最終錠剤重量: 324.00mg<sup>(15)</sup>

錠剤径: 3/8インチ 円板面-はす縁又はそ

の均等物

ピロカルビン塩酸塩制剤放出性20mg錠剤

最終錠剤重量: 432.00mg<sup>(15)</sup>

錠剤径: 7/16インチ 円板面-はす縁又は

その均等物

ピロカルビン塩酸塩制剤放出性25mg錠剤

最終錠剤重量: 540.00mg<sup>(15)</sup>

錠剤径: 7/16インチ 円板面-はす縁又はその均等物

(1) 最終錠剤重量は、目的薬効力価を得るために基本顆粒のピロカルビン塩酸塩含量を基準にして±5%の範囲で変更してもよい。

#### 【0042】薬剤の定量組成

下記に説明するピロカルビン塩酸塩制剤放出性15mg錠剤の組成物を製造し、実施例2の第1相臨床試験に使用した。

【0043】

【表2】

成分	一錠当たり ラベル表示	錠剤当たり の量	% w/w 組成
ピロカルピン塩酸塩, USP	15.00 mg	15.00 mg <sup>(1)</sup>	5.0
カルボマー 984P NF		15.00 mg <sup>(2)</sup>	5.0
ヒドロキシプロピルセルロース, NF <sup>(3)</sup>		90.00 mg <sup>(2)</sup>	10.0
カルシュームポリカルボワイル, USP		237.00mg <sup>(2)</sup>	79.0
ステアリン酸マグネシウム NF		3.00 mg <sup>(2)</sup>	1.0
アルコール, USP (精製水 USP 中に3% v/v 溶液) <sup>(4)</sup>		0% <sup>(2)</sup>	0%
最終錠剤重量		300 mg	100.0%

【0044】(1) 必要に応じて、製造工程における損失を補うためにラベル表示の5%まで増えて使用した。

(2) 不活性成分の量は表示量の90~110%に調整した。

(3) 顆粒化液のアルコール含有量は、使用する顆粒化・乾燥機にに合わせて0~30%V/Vに変更した。顆粒化液は顆粒化槽を乾燥する間に除去された。

(4) アルコールの認可及び入手可能性により必要に応じて無水アルコール(USP)に置換した。

(5) ヒドロキシプロピルセルロース(NF-1)の代わりに任意にヒドロキシプロピルメチルセルロース(USP)を用いた。

#### 【0045】実施例2

米国食品医薬品局、第1相臨床試験を以下の手順にしたがって行なった。8人の健康なボランティアが試験に登録した。各ボランティアはピロカルピン塩酸塩製剤の放出後15分と錠剤を12時間毎に1錠合計3回服用した。被験者は試験中、入院患者として密にモニターされた。

【0046】この初期臨床試験の目的は、唾液分泌を促進するピロカルピン塩酸塩の刺激放出性製剤の安全性と薬効を8人の正常人で実証することであった。特定の目的は、多回投与耐性、初期薬効及び初期薬効力学的評価することであった。この試験に登録した8人の被験者は全般的に非常に健康で、経口避妊薬以外は医薬品を服用していなかった。口内乾燥の症状を訴える者はいなかった。彼らは通常の唾液腺機能を示した。これらのボランティアは、Carolinas Medical Centerにおいて入院患者として三夜過ごし、2日間は頻密にモニターされ唾液を採取された。繰り返し採血をするためにヘパリン仕カテーテルを末梢血管に挿入した。被験者は、試験薬剤を12時間間隔で3回、水と共に経口で服用した。約22個(1.0ml)の血液サンプル(合計2.0ml)を2

日間にわたって得た。非侵襲性のCarlson/Crittendenカプセルを用いた唾液採取方法により耳下腺及び無刺激の唾液を繰り返し採取した。考えられる悪影響を観察するために患者を密にモニターした。

【0047】8人の被験者を注意深くモニターするために、幾つかの実験室的及び臨床的パラメーターを測定した。最初に全ての参加者に、EKG、尿検査、全血球算定、電解質測定、HIV検査、及び肝機能検査を含めて完全な身体的検査を行なった。3日間の入院中、その身体的検査を毎日繰り返し、参加者が試験薬剤を服用した日にEKG、全血球算定、尿検査、及び電解質測定を含む実験室的検査を繰り返した。入院中は頻密に血圧、脈拍及び体温を測定した。毒性又は悪影響は、臨床医により観察されず、いずれの被験者にもみられなかった。投与量は許容量であり、ピロカルピン塩酸塩の刺激放出性投与形態に通常みられる発汗、潮紅、胃腸薬などの副作用はいずれの被験者にもみられなかった。

【0048】1回投与後及び3回投与後に、被験者の無刺激全唾液分泌量と耳下腺唾液分泌量をモニターした。8人の被験者から得た唾液量データを表3~8に示す。図1は、1回投与後及び3回投与後に時間間隔をかえて数回測定した平均全唾液量データ(被験者8人)を示す。

図2及び図3は、それぞれ1回投与後及び3回投与後の右及び左耳下腺唾液量の平均(被験者8人)を示す。このデータは投与1時間以内に唾液分泌速度に転換があり、少なくとも約8~12時間はその効果が持続するようであることを示す。

【0049】血液サンプルは1回投与後及び3回投与後に採取した。8人の被験者から得たピロカルピン血漿濃度データを表9及び表10に詳細に示す。8人の被験者から得た1回投与後及び3回投与後の平均血漿濃度データを時間間隔として図4及び図5にそれぞれ示す。このデータはC<sub>max</sub> (最大濃度)がピロカルピン塩酸塩約8

～12mg/mlであることを示すようだ。C<sub>max</sub>に達する時間は約1時間である。試験中、毒性又は悪影響は観察されなかった。ピロカルピン塩酸塩刺激放出性分泌システムは十分許容し得るものであり、ピロカルピン塩酸塩の即放出性投与形態で適宜みられる副作用は観察されなかった。

【0050】8人の参加者全てにおいて、試験中の身体的検査で特異すべき変化はなかった。同様に、試験を通じて実験室のパラメーターは平常値内で安定していた。本

全電流量 (ml/分) データ  
S 投与後  
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均 (SD)
0	0.4220	1.5485	0.9337	0.7097	0.3843	0.0820	0.5163	0.3162	0.6198 (0.4558)
1	1.4874	2.7150	1.8097	1.1813	0.8754	0.5370	1.0507	0.3947	1.2561 (0.7509)
2	1.7385	2.4964	1.3884	1.2877	1.4422	0.7095	1.2511	0.3241	1.3186 (0.8467)
4	1.9149	2.1730	1.6887	1.3515	0.7060	0.4457	2.2364	0.4637	1.3710 (0.7459)
6	1.7965	2.0735	0.8580	1.0622	0.9056	0.8548	1.4571	0.5858	1.2717 (0.5450)
10	1.5891	1.5463	1.4390	1.5609	0.8787	0.4841	1.1737	0.4562	1.1336 (0.4709)

【0052】

※ ※ 【表4】

全電流量 (ml/分) データ  
S 投与後  
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均 (SD)
0	1.2450	3.2057	1.9734	1.4100	0.5895	0.1376	1.3474	0.2848	1.2816 (1.0155)
1	1.2819	2.1940	1.7587	1.6108	0.9832	0.4597	1.4614	0.6177	1.2568 (0.6178)
2	2.3267	2.5069	0.9592	1.5930	1.0962	0.3328	1.0792	0.8001	1.3738 (0.7950)
4	2.2945	2.4601	1.0750	1.6393	0.6593	0.4797	1.5798	0.5725	1.3195 (0.755)
6	1.3048	1.9370	0.4870	1.1032	0.6553	0.4762	1.8464	0.4652	1.032 (0.6166)
10	1.5474	1.8640	0.7725	1.9721	0.5871	0.4492	1.2846	0.3322	1.078 (0.622)
24	1.1234	2.0874	1.0340	1.1978	0.5483	0.0705	0.1764	0.5229	0.8452 (0.6583)

【0053】

【表5】

\* 参加者の中で何らかのピロカルピンの望ましくない副作用を経験したことを示唆するような症状あるいは訴えもなかった。例えば、8人の被験者の中で発汗の増加、潮紅あるいは消化器系の不快を訴えた者はいなかった。結論としては、上述のパラメーターによれば試験薬剤による悪影響の形跡はなく、すべての参加者は試験中健康であった。

【0051】

【表3】

右耳下腺唾液量 (ml/分) データ  
1 回投与後  
被験者

時間 (時刻)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均 (SD)
0	0.0634	N/A	0.1172	0.0210	0.0094	0.0971	0.1142	0.0344	0.0598 (0.048)
1	0.1062	N/A	0.1801	0.1676	0.0801	0.0342	0.2338	0.0692	0.1248 (0.087)
2	0.2507	0.3634	0.2674	0.1367	0.1107	0.0791	0.1762	0.0476	0.1789 (0.107)
4	0.1609	0.1778	0.1426	0.0858	0.2710	0.0375	0.3402	0.0225	0.158 (0.111)
6	0.1808	0.0905	0.0742	0.0387	0.2513	0.0456	0.1559	0.0226	0.1079 (0.081)
10	0.1189	0.1533	0.1801	0.1426	0.0196	0.0297	0.1508	0.0823	0.1089 (0.096)

[0054]

本 \* [表6]  
右耳下腺唾液量 (ml/分) データ  
3 回投与後  
被験者

時間 (時刻)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均 (SD)
0	0.0489	0.0499	0.0743	0.0131	0.0062	0.0239	0.1287	0.0444	0.0836 (0.039)
1	0.2060	0.1157	0.2163	0.0787	0.0387	0.0432	0.2999	0.0584	0.1315 (0.094)
2	0.2987	0.2005	0.2297	0.1201	0.3307	0.0422	0.2182	0.0382	0.1850 (0.1109)
4	0.1258	0.3032	0.1107	0.0596	0.1054	0.0897	0.2489	0.0215	0.133 (0.095)
6	0.1611	0.1517	0.0511	0.0846	0.0871	0.0413	0.2413	0.0406	0.110 (0.069)
10	0.0907	0.1719	0.1716	0.0288	0.0755	0.0755	0.1069	0.0398	0.0944 (0.053)
24	0.0591	0.1626	0.1025	0.0429	0.0429	0.0021	0.0506	0.0016	0.058 (0.053)

[0055]

[表7]

左耳下眼瞼皮膚 (ml/分) データ  
! 回復考後  
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均 (SD)
0	0.0140	N/A	0.1295	0.0681	0.0610	0.0101	0.1915	0.0057	0.0915 (0.0767)
1	0.1280	0.1251	0.3541	0.0389	0.0744	0.1532	0.2000	0.0735	0.1535 (0.109)
2	0.1801	N/A	0.5794	0.0519	0.2957	0.0936	0.2718	0.0590	0.2190 (0.186)
4	0.1109	N/A	0.2760	0.1118	0.2177	0.1469	0.3471	0.0731	0.1857 (0.098)
6	0.0938	0.1200	0.2364	0.2561	0.1946	0.0690	0.2207	0.0286	0.1520 (0.036)
10	0.0816	0.1119	0.3158	0.0682	0.0105	0.0108	0.2016	0.0797	0.1180 (0.112)

[0056]

本 \* [表8]  
左耳下眼瞼皮膚 (ml/分) データ  
3 回復考後  
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均 (SD)
0	0.0137	0.0810	0.1059	0.0128	0.0006	0.0873	0.1785	0.0730	0.0735 (0.055)
1	0.1237	0.2735	0.2409	0.0582	0.0004	0.0793	0.03452	0.0056	0.1478 (0.1243)
2	0.1404	0.1321	0.2743	0.0624	0.2039	0.0213	0.2709	0.0835	0.1490 (0.095)
4	0.1174	0.1527	0.4517	0.1144	0.0917	0.0562	0.3279	0.0541	0.1710 (0.142)
6	0.0744	0.0852	0.1131	0.0562	0.0321	0.0128	0.3552	0.0493	0.1030 (0.105)
10	0.0709	0.1411	0.2128	0.1547	0.0823	0.0314	0.2432	0.0480	0.1290 (0.090)
24	0.0181	0.1523	0.0854	0.0483	0.0491	0.0031	0.0704	0.0172	0.0590 (0.048)

[0057]

[表9]

ピロカルピン血漿濃度 (ng/ml) データ  
1 回投与後  
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均(SD)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	5.4	0	0	0	0	7.0	15.0	0	3.5(5.7)
1.0	11.1	11.0	6.8	8.1	5.9	7.0	9.0	5.5	8.2(2.2)
1.5	10.5	8.2	8.6	6.3	5.0	10.0	8.5	5.7	8.1(1.9)
2	10.3	11.5	11.7	0	7.2	7.3	5.8	5.7	7.4(3.8)
4	6.9	6.9	6.4	0	8.5	6.7	8.5	0	5.2(3.4)
8	7.0	5.6	5.2	0	5.4	8.4	8.7	0	5.0(3.4)
8	9.1	6.3	8.3	0	6.0	0	0	0	8.5(3.8)
12	0	0	0	0	5.3	0	8.9	0	4.8(3.4)

【0058】

本 \* [表10]  
ピロカルピン血漿濃度 (ng/ml) データ  
3 回投与後  
被験者

時間 (時間)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	平均(SD)
0	5.7	14.8	10.3	0	0	0	6.9	5.1	5.4(5.4)
0.5	12.0	8.8	12.1	6.0	7.0	8.0	12.0	0	8.4(4.1)
1.0	10.1	11.5	12.9	7.9	11.3	6.5	18.1	11.8	11.2(3.5)
1.5	9.0	11.7	7.7	10.8	14.6	8.0	24.3	6.1	11.5(5.8)
2.0	12.6	11.6	10.8	8.2	6.9	8.9	14.6	5.0	9.9(8.0)
3.0	9.2	14.1	9.1	7.1	11.0	11.5	15.5	5.5	10.5(3.4)
4.0	8.5	11.9	9.9	6.5	16.0	12.0	8.5	6.4	9.3(2.3)
6.0	6.3	10.5	5.2	6.1	7.7	9.5	11.7	9.8	8.1(2.4)
8.0	9.7	7.6	0	6.3	5.7	12.3	6.5	0	6.0(4.5)
12.0	0	6.7	0	0	0	0	0	0	0.8(2.4)

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の組成物の1回投与後及び3回投与後に時間間隔をかえて数回測定した平均全血濃度データ（被験者8人）を示すグラフである。

【図2】本発明の組成物の1回投与後及び3回投与後の右耳下腺唾液濃度データ（被験者8人）を示すグラフである。

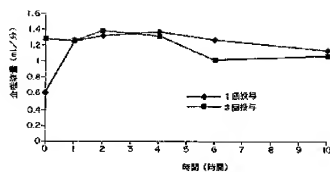
【図3】本発明の組成物の1回投与後及び3回投与後の

左耳下腺唾液濃度データ（被験者8人）を示すグラフである。

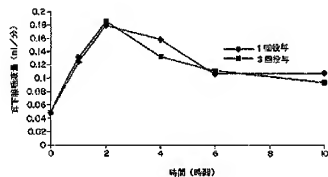
【図4】本発明の組成物の1回投与後の8人の被験者から得た平均血漿濃度データを時間関数として示したグラフである。

【図5】本発明の組成物の3回投与後の8人の被験者から得た平均血漿濃度データを時間関数として示したグラフである。

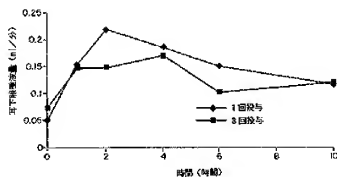
【圖 1】



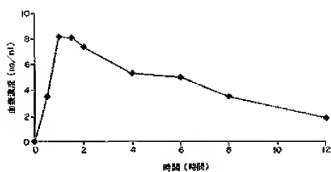
【圖 2】



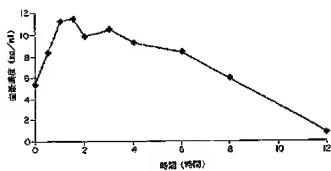
【圖 3】



【図4】



【図5】




---

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

A 61 K 47/32

47/38

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

B

B

C